1910

Untersuchungen über den diagnostischen Wert der Tuberkulin-Hautimpfung.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde in der Medizin und Chirurgie,

welche

mit Genehmigung der hohen Medizinischen Fakultät

der

Vereinigten Friedrichs-Universität

Halle-Wittenberg

Mittwoch, den 25. Mai 1910, Mittags 11 3/4 Uhr,

öffentlich vortragen wird

Hans Haserodt

approb. Arzt

aus **Gross-Wanzleben.**

Halle a. S.
Hofbuchdruckerei von C. A. Kaemmerer & Co.
1910.

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Halle-Wittenberg.

Referent: Prof. Dr. Schmidt.

Harnack
z. Z. Dekan.

Seit November 1907 wurden an der hiesigen medizinischen Poliklinik Versuche mit der kutanen Tuberkulinimpfung angestellt; weiterhin schlossen sich Versuche der Hautimpfung mit anderen Bakterienextrakten an, die den Zweck hatten, die Spezifität und den diagnostischen Wert der Tuberkulinimpfung möglichst klarzustellen.

Die Versuche scheiden sich deshalb in 3 Gruppen:

1. Tuberkulinimpfungen, die mit Bezug auf eine im Körper vorhandene oder bestandene tuberkulöse Erkrankung vorgenommen wurden.

2. Vergleichende Versuche, bestehend in Impfungen mit Tuberkulin und andersartigem Bakterienextrakt bei demselben Individuum.

3. Impfungen mit Diphtherie-Bazillenextrakt, die mit Bezug auf eine im Körper vorhandene diphtheritische Erkrankung vorgenommen wurden.

Die Tuberkulinimpfungen wurden genau nach dem von C. v. Pirquet ursprünglich angegebenen Verfahren (1) ausgeführt. Auf dem mit Äther gereinigten Unterarm wurden mittels einer geschärften, stets sorgfältig sterilisierten Impflanzette durch senkrechtes Aufsetzen und dann folgende bohrende Bewegungen drei leichte Läsionen hergestellt; Zwei davon innerhalb je eines Tropfens Tuberkulin, die dritte innerhalb eines Tropfens 5 % Karbolglyzerins. Letzteres wurde deshalb gewählt, weil meistens die von Pirquet angegebene Tuberkulinlösung zur Anwendung kam, die aus einem Teil Alttuberkulin (Höchst), einem Teil 5 % Karbolglyzerin und zwei Teilen physiologischer Kochsalzlösung besteht. In einigen Fällen wurde auch mit reinem Alttuberkulin geimpft, jedoch wurden genauere vergleichende Unter-

suchungen mit verschiedenen Tuberkulinverdünnungen nicht vorgenommen.

Die Kontrollstelle ergab niemals eine irgendwie entzündliche Reaktion. Jüngst wurde zwecks noch grösserer Genauigkeit von Renschel (2) die Kontrollstelle mit einem Gemisch von Karbolglyzerin und Bouillon beschickt. Aber auch hier trat eine erwähnenswerte Reaktion nicht zu Tage.

Die beiden Tuberkulinimpfstellen ergaben bei unseren Versuchen mit Ausnahme von 4 Fällen stets quantitativ gleiche Reaktionen bei denselben Individuen. In den vier erwähnten Fällen zeigten sich geringe Unterschiede der beiden Impfstellen, aber auch hier waren stets beide Impfstellen positiv. Die von Pirquet angegebene Technik der Impfung scheint also vollkommen sicher und einwandsfrei zu sein, insbesondere scheint eine Abhängigkeit des Ausfalles der Impfung von der Tiefe der Läsionen und einer etwa eintretenden minimalen Blutung nicht zu bestehen Die von Olmer und Marcel Terras (3) beobachtete Abhängigkeit der Reaktionsstärke von der Zartheit der Haut trat bei unseren Versuchen nicht zu Tage. Allerdings ist ja „Zartheit der Haut" ein schwer zu definierender Begriff.

Als positiv wurde von uns nach dem Vorgange Pirquets (4) jede deutlich entzündliche Reaktion angesehen, die die Impfstellen von der Kontrollstelle unterschied. Die Ausbildung einer infiltrierten Papel wurde von uns nicht für allein ausschlaggebend angesehen. Zweifel bezüglich des Ausfalles der Reaktion traten eigentlich nie auf, da der Unterschied der Impfstellen von der Kontrollstelle in den positiven Fällen stets ein deutlich ausgeprägter war.

Sekundärimpfungen wurden nur in einigen wenigen Fällen vorgenommen, da es möglich erscheint, dass die Reaktionsfähigkeit des Körpers auf Tuberkulin durch die erste Impfung geändert wird. Auch Pirquet (5), Kraus (6) und Jules Lemaire (7) beobachteten derartige Fälle, in denen das Auftreten der Reaktion nach Sekundärimpfung beschleunigt, die Stärke der Reaktion vermehrt war. In

einem von uns sehr genau beobachteten Falle trat bei einem klinisch vollkommen Gesunden nach der ersten Impfung Papelbildung erst am dritten Tage ein, nach der zweiten Impfung schon nach ca. 24 Stunden, nach der dritten bereits nach ca. 11 Stunden. (Erwähnt sei, dass der Betreffende bis zum heutigen Tage keinerlei tuberkulöse Affektionen zeigt.) Pirquet betont, dass es theoretisch wohl möglich sei, dass durch die Impfung an und für sich Allergie*) hervorgebracht wird (8).

Für ganz unwahrscheinlich hält er es, dass in der Zwischenzeit zwischen den einzelnen Impfungen eine tuberkulöse Infektion des Individuums eingetreten sei; auch in unserem Falle ist dies ziemlich sicher ausgeschlossen, da die 3 Impfungen in dem kurzen Zeitraum von 14 Tagen vorgenommen wurden und, wie gesagt, auch später niemals klinische Tuberkulose auftrat.

Für sehr wahrscheinlich hält hingegen Pirquet die Möglichkeit, dass eine früher bestandene Allergie durch Impfung neu angeregt wird. Da diese Frage noch nicht entschieden ist, unterliessen wir also im allgemeinen die Sekundärimpfungen.

Im ganzen wurden 112 Impfungen mit Alttuberkulin ausgeführt. Die Resultate waren wie folgt:

	Gesamtzahl	Klinisch sicher Tuberkulöse (nur interne Fälle)	Klinisch auf Tuberkulose Verdächtige	Mit nebensächl. Leiden Behaftete und Gesunde
Erwachsene über 15 Jahre	**58** 47+ 11—	**6** 6+	**14** 12+ 2—	**38** 29+ 9—
Kinder 1—15 Jahre	**37** 23+ 14—	**4** 4+	**15** 13+ 2—	**18** 6+ 12—
Säuglinge bis 1 Jahr	**17** 17—		**4** 4—	**13** 13—
Gesamt-ergebnis	**112** 70+ 42—	**10** 10+	**33** 25+ 8—	**69** 35+ 34—

Anm. + gibt die Zahl der Fälle mit Reaktion an.
— „ „ „ „ „ ohne Reaktion „

*) Unter Allergie will Pirquet nicht schlechtweg Überempfindlichkeit verstanden wissen. Der Ausdruck soll vielmehr den grossen Komplex zusammenfassen, den wir heute unter Immunitätsreaktionen verstehen; der Ausdruck Immunität soll auf jene Prozesse beschränkt werden, wo der Organismus vollständige Unempfindlichkeit erworben hat. (Klinische Studien über Vakzination und vakzinate Allergie von C. v. Pirquet.)

Diese Resultate zeigen:

1. Ein Ansteigen des positiven Ausfalles der Reaktionen mit zunehmendem Alter des Patienten.

2. Ein Ansteigen des positiven Ausfalles der Reaktionen mit dem Grade des Suspicimus: die zehn klinisch sicher Tuberkulösen gaben sämtlich positive Reaktion.

Das ist ein Ergebnis, zu dem auch Pirquet und die meisten anderen Autoren gelangten. Dass bei der prozentmässigen Berechnung unserer Resultate mehr oder weniger erhebliche Differenzen gegenüber den anderen Autoren zu Tage treten, mag an der immerhin geringen Zahl unserer Versuche und der Zusammensetzung unseres im wesentlichen poliklinischen Krankenmateriales liegen. Ich unterlasse eine solche deshalb.

Was die Reaktionen im einzelnen anbetrifft, so sei betont, dass schädliche Folgen oder Allgemeinbeschwerden von uns nicht beobachtet wurden. In 2 Fällen trat eine geringe, bläschenförmige Vereiterung der Impfstellen ein, die aber bald eintrocknete und anstandslos zur Abheilung kam. Da dieselbe jedoch erst mehrere Tage nach dem Erscheinen der Reaktion auftrat, darf man sie wohl mit Recht auf eine Sekundärinfektion der Impfstelle zurückführen. Bei den stärksten Graden der Reaktion trat ausserdem dann und wann eine diffuse Schwellung der umgebenden Haut ein, ähnlich der, wie sie auch nach nicht korrekt ausgeführten Injektionen von Tuberkulin an der Stichstelle beobachtet wird. Dieselbe verursachte zwar Juckreiz und lästiges Gefühl von Spannung, verschwand aber auch stets spontan. Fieber wurde nach der Impfung nie beobachtet, und es sind bis jetzt in der Literatur nur ganz vereinzelte Fälle bekannt, in denen angeblich Temperatursteigerung beobachtet ist. Eine Verstärkung allgemeiner skrofulöser Erscheinungen oder das Auftreten einer Konjunktivitis phlyktänulosa, wie sie Moro (9) beobachtet hat, konnten wir gleichfalls niemals konstatieren. Ebenso haben die meisten anderen Autoren, die über ein grösseres Untersuchungsmaterial verfügen, und im besonderen

Pirquet (10) selbst, dem wohl die meisten Erfahrungen zu Gebote stehen, niemals dauernde Schädigungen beobachtet.

Da die Schlüsse, die man aus unseren bisherigen Versuchen in Bezug auf die diagnostische Bedeutung der Tuberkulinhautreaktion ziehen kann, durch das Ergebnis unserer weiteren Versuche nicht unwesentlich beeinflusst werden, will ich jetzt erst über die letzteren berichten.

An Versuchen über die Spezifität der Tuberkulinhautreaktion überhaupt lagen zur Zeit nur die Untersuchungen von Marcel Ferrand und Jules Lemaire (11), Bandler und Kreibich (12) vor.

Die beiden letzteren untersuchten die Impfpapel von einem Lupuskranken histologisch, fanden aber kein vollkommen charakteristisches Bild. Die Veränderungen erinnerten an jene, welche Klingmüller (13) von der Stichreaktionsstelle bei Tuberkulininjektionen beschreibt und welche A. Kraus (14) beim Erythema induratum gesehen und als tuberkuloseähnliche Gewebsveränderungen bezeichnet hat. Die Veränderungen spielten sich in Form von Entzündungsherden in der Kutis und Subkutis ab und reichten bis in das Fettgewebe. Die Herde, die meist aus einkernigen Infiltrationszellen bestanden, waren klein, bisweilen rund, meist follikulär, um die Haarfollikel oder die Schweissdrüsen gelagert. Einzelne Herde, mehr länglich, waren im Fettgewebe und enthielten epitheloide Zellen und einige Riesenzellen oder Ansätze zu solchen, die sich aber vom Langhausschen Typus unterschieden. Echte Tuberkel mit zentraler Verkäsung waren nicht vorhanden.

Marcel Ferrand und Jules Lemaire sahen ähnliche Bilder und heben auch das stete Vorhandensein von Rundzellen in den Papeln hervor. Sie gingen aber, um die Spezifität der Tuberkulinpapeln nachzuweisen, noch weiter und versuchten durch Impfung mit anderen Stoffen Papeln hervorzurufen, um diese dann auf Unterschiede von den Tuberkulinpapeln zu untersuchen. Das Experiment gelang ihnen mit einem chemischen Stoff, glycérine sublimée, und

mit einem Präparat, das aus Diphtheriebazillen hergestellt war. Unterschiede der verschiedenartigen Reaktionen konnten sie histologisch immer nachweisen, doch waren dieselben mehr quantitativer als qualitativer Natur. Insbesondere unterschieden sich die Diphtheriepapeln durch reichlicheres Vorhandensein polynukleärer Leukozyten.

Da also die Versuche dieser Forscher kein eindeutiges, brauchbares Resultat gegeben, gingen wir bei unseren Versuchen über die Spezifität der Tuberkulinhautreaktion auf einem anderen Wege vor. Wir gingen von dem Gedanken aus, dass das Tuberkulin doch immerhin nur durch einen rein chemischen, ihm eigentümlichen Reiz die Reaktionen hervorbringen könnte, ohne dass eine spezifische Reaktionsfähigkeit des Körpers dabei in Betracht käme. Bewirken doch zum Beispiel wässerige Aufschwemmungen abgetöteter Tuberkelbazillen, wenn sie Meerschweinchen unter die Haut gespritzt werden, eine lokale Eiterung, die durch eine in den Bazillen vorhandene chemische, schwer extrahierbare Substanz veranlasst wird.

Es schien uns deshalb am zweckmässigsten, Versuche der Hautimpfung entweder mit rein chemischen Stoffen (glycérine sublimée) oder mit Extrakten anderer Bakterien anzustellen. Wir hofften dann aus dem Auftreten der verschiedenartigen Reaktionen bei denselben Individuen gewisse Schlüsse auf die Spezifität oder Nichtspezifität der einzelnen Reaktionen ziehen zu können.

Die zuerst mit einem aus Smegmabazillen analog dem Alttuberkulin hergestellten Präparate ausgeführten Versuche ergaben indessen ein vollkommen negatives Resultat: es kamen überhaupt keine Reaktionen zustande. Das beweist, dass eine rein chemische Wirkung der Bestandteile der Smegmabazillen oder eine toxische Wirkung ihrer Eiweisssubstanzen nicht vorhanden ist. Eine spezifische Reaktion war nicht zu erwarten, da es nicht wahrscheinlich ist, dass eine Infektion des menschlichen Körpers mit Smegmabazillen zustande kommen kann; wenigstens ist es bis jetzt nicht

gelungen, Meerschweinchen mit Smegmabazillen zu infizieren, was in neuester Zeit durch Versuche von Arthur Weber (15) bestätigt wurde. Es hätte sich im Falle einer Reaktion, die auf einer besonderen Reaktionseigentümlichkeit des Körpers basierte, also höchstens um eine allen säurefesten Bazillen eigentümliche Gruppenreaktion handeln können. Doch scheinen eben die Smegmabazillen, die für den tierischen Organismns höchstwahrscheinlich nicht pathogen sind, von den säurefesten Butterbazillen, Thimotheebazillen und ähnlichen, die bekanntlich geeignet sind, tuberkuloseähnliche Veränderungen hervorzurufen und dadurch den Tuberkelbazillen näher stehen, überhaupt wesentliche Unterschiede aufzuweisen zu haben.

Da wir aus den Versuchen von Marcell Ferrand und Jules Lemaire wussten, dass sich mit Diphtherietoxin Hautreaktionen hervorrufen lassen, gingen wir jetzt zu Impfungen mit einem aus Diphtheriebazillen analog dem Alttuberkulin hergestellten Präparat über. Wir liessen uns von dem Gedanken leiten, dass eine gewisse Kongruenz in dem Auftreten der Tuberkulin- und der Diphtheriereaktion bei den verschiedenen Individuen zu Tage treten musste, wenn wir die einzelnen Patienten zu gleicher Zeit mit beiden Präparaten impften; vorausgesetzt, dass die Wirkung der beiden Toxine keine spezifische, sondern eine rein chemische war. Es musste der eine Patient starke Tuberkulin- und starke Diphtheriereaktion, ein anderer schwache Tuberkulin- und relativ schwächere Diphtheriereaktion, ein dritter gar keine Reaktion geben, falls die Wirkung der Toxine eine chemisch bedingte, vielleicht vom Widerstande der Haut abhängige war.

Allerdings rechneten wir hier von Anfang an auf einen negativen Ausfall der Versuche. Wir waren uns wohl bewusst, dass der positive Ausfall keine unbedingte Beweiskraft haben würde, da schon Pirquet (16) bei seinen Vakzinationsversuchen Beobachtungen über die gegenseitige Beeinflussung verschiedenartiger, gleichzeitiger Impfstellen bei demselben Kinde angestellt hat. Er konstatierte nämlich, dass die mit

verdünnter Lymphe beschickten Stellen bei jenem Kinde, an dem sie gleichzeitig mit der konzentrierten gesetzt wurden, an der raschen Entwickelung dieser teilnahmen, obwohl sie am anderen Arm gelegen waren. Auch Nourney hat, wie Pirquet erwähnt, schon derartige Beobachtungen gemacht.

Es war mithin auch bei unseren Versuchen im Falle positiven Ergebnisses möglich, dass eine Beeinflussung der Diphtheriebazillenextrakt-Impfstellen durch die Tuberkulinimpfstellen stattgefunden hätte. Besonders war dies annehmbar, wenn man bei der Ansicht verharrte, die Reaktionen könnten durch das artfremde Eiweiss der Toxine hervorgerufen werden.

Die Impfungen mit Diphtherieextrakt wurden genau auf dieselbe Art ausgeführt wie die Tuberkulinimpfungen. Wir konnten in Übereinstimmung mit den beiden französischen Forschern deutliche Hautreaktionen hervorrufen. Die starke Diphtheriebazillenextrakt-Reaktion war makroskopisch der Tuberkulinreaktion sehr ähnlich und kaum von ihr zu unterscheiden. Im allgemeinen jedoch fiel die Diphtheriereaktion bedeutend schwächer als die Tuberkulinreaktion aus, die stärksten Grade der letzteren wurden nie erreicht. Ob hier die Konzentration unseres Diphtherieextraktes eine Rolle spielt, wagen wir nicht zu entscheiden; wir heben aber hervor, dass auch die beiden französischen Forscher mit ihrem Präparat immer nur schwächere Reaktionen hervorbrachten. Die bei der Tuberkulinimpfung dann und wann auftretenden geringen Beschwerden kamen natürlicherweise bei der Diphtherieimpfung nicht zur Beobachtung.

Wir impften 21 Patienten in der Weise, dass eine Impfstelle mit Tuberkulin, die andere mit Diphtherieextrakt beschickt wurde. Beide Impfstellen lagen an demselben Arm, die Patienten wurden aber bis zum vollständigen Eintrocknen der Impfflüssigkeiten unter Augen gehalten, um ein etwaiges Verwischen der Flüssigkeiten auf beide Impfstellen und damit Ungenauigkeit unserer Resultate auszuschalten. Unter den Patienten dieser Versuchsreihe befanden

sich Tuberkulöse, mit anderen hier nicht in Betracht kommenden Leiden Behaftete, Gesunde und Diphtheriekranke. Letztere konnten wir ohne Bedenken wählen, da Cohn (17) schon die Ansicht ausgesprochen hatte, dass bei Diphtherie keine Tuberkulinüberempfindlichkeit zustande komme, was wir bestätigen können.

Trotzdem die Geimpften Reaktionen beiderlei Art in reichem Masse aufzuweisen hatten, konnte eine Kongruenz in der Stärke der beiden verschiedenartigen Reaktionen bei den einzelnen Individuen nicht beobachtet werden. Die Resultate waren ganz ohne Übereinstimmung, es traten gleichzeitig auf starke Tuberkulin- und Diphtherieextraktreaktion, schwache Tuberkulin- und starke Diphtherieextraktreaktion, starke Tuberkulin- und keine Diphtherieextraktreaktion und dergleichen mehr.

Dies Ergebnis bewies:

1. Das Auftreten der Diphtherieextrakt- und Tuberkulinhautreaktionen und deren Intensität hängt ausschlaggebend nicht von der Beschaffenheit der Haut ab.

2. Diese Hautreaktionen werden auch offenbar nicht durch rein chemische Reize des Bakterienextrakt hervorgerufen; sonst hätten wir eine relative Kongruenz der Reaktionen beobachten müssen.

Da mithin das Auftreten der Reaktionen mit einer eigentümlichen, für die beiden Extrakte verschiedenartigen Reaktionseigentümlichkeit des Körpers in Zusammenhang zn stehen schien, gingen wir jetzt zu folgenden Versuchen über.

Wir suchten die Beziehungen des Ausfalles der Diphtherieextraktreaktion zu einer im Körper vorhandenen oder überstandenen diphtheritischen Erkrankung festzustellen. Das Gesamtergebnis dieser Untersuchungen war folgendes

Augenblicklich an Diphtherie Erkrankte		Personen, die in früherer Zeit Diphtherie überstanden		Personen, die angeblich keine Diphtherie überstanden	
6		9		13	
6—		7+	2—	8+	5—

Wenn auch die Zahl dieser Impfungen zu gering ist,

um daraus absolut sichere Schlüsse ziehen zu können, so ist es doch auffällig, dass sämtliche augenblicklich an Diphtherie erkrankte und mit Serum behandelte Patienten (5) keine Reaktion gaben (die Injektionen hatten in allen Fällen schon vor mehr als 24 Stunden stattgefunden). Das lässt auf eine Auslöschung der im wesentlichen wohl durch Diphtherietoxine hervorgerufenen Reaktion durch die dem Körper zugeführten Antitoxine schliessen. Der 6. Diphtheriekranke war zwar nicht mit Serum behandelt, aber schon seit längerer Zeit erkrankt, sodass man wohl auch hier schon ein stärkeres Vorhandensein von Antitoxinen im Blut annehmen darf.

In Hinsicht auf den positiven Ausfall der Reaktion bei den augenblicklich nicht diphtheritisch erkrankten Impflingen könnte es scheinen, als wäre das Auftreten der Reaktion ganz regellos. Indessen wäre es immerhin denkbar, dass der Ausfall der Reaktion zwar nicht mit einer in früherer Zeit im Körper bestandenen Diphterie in Zusammenhang steht, wohl aber mit einer davon selbstverständlich ganz unabhängigen Disposition des Körpers zur Erkrankung an Diphtherie, das heisst also mit der im Blute kreisenden Menge von Antitoxinen. Untersuchung an einem grösseren Krankenmateriale dürfte hierüber Aufschluss geben.

Von grossem Interesse dürfte es auch sein, Gesunde, die eine positive Diphtheriebazillenextraktreaktion geben, einer Behandlung mit Heilserum zu unterziehen und dann wieder zu impfen. Ausserdem darf man wohl auf den Ausfall der Reaktion bei frisch an Diphtherie erkrankten, aber nicht mit Heilserum behandelten, die also stark positive Reaktion geben müssten, gespannt sein.

Trotzdem zwischen der Wirkung des Tuberkulins und des Diphtheriebazillenextraktes wahrscheinlich nicht unwesentliche Unterschiede bestehen, muss es also doch als im allerhöchsten Grade wahrscheinlich gelten, dass sie mit einer bestimmten, natürlich für beide Bakterienextrakte verschiedenartigen, spezifischen Reaktionseigentümlichkeit des Körpers

im Zusammenhang steht. Beide Bakterienextrakte, das Tuberkulin und das Diphtheriebazillenextrakt wirken offenbar nicht durch rein chemische Reize und sind in ihrer Wirkungsweise nicht wesentlich vom Widerstande oder der Empfänglichkeit der Haut abhängig.

Wenn nun demnach auch die Tuberkulinhautreaktion als ein feiner Indikator für die Tuberkulinempfindlichkeit des Körpers angesehen werden muss, so sprechen gegen ihre praktische Verwertung bei der Diagnose der Tuberkulose mancherlei Beobachtungen, weil eben die Beziehungen zwischen Tuberkulose und Tuberkulinempfindlichkeit nicht geklärt, Tuberkulose und Tuberkulinempfindlichkeit nicht identisch sind.

Im folgenden will ich zuerst über einzelne Beobachtungen berichten, die den Zusammenhang zwischen Tuberkulinhautreaktion und tuberkulöser Erkrankung des Körpers betreffen. Weiterhin soll dann noch über die Erfahrungen berichtet werden, die man mit der Tuberkulinimpfung bei anderen Krankheiten gemacht hat.

Man hat die diagnostische Bedeutung der Tuberkulinimpfung in letzter Zeit dahin präzisiert, dass man sagte, sie sei geeignet, über das congenitale Moment der Tuberkulose und den Zeitpunkt ihres Eintrittes in den Körper wichtige Aufschlüsse zu geben [Czerny (18)]. Gerechtfertigt wird dieser Standpunkt teilweise durch die Untersuchungen Pirquets (19), der über ein grosses Sektionsmaterial von Säuglingen verfügt. Begünstigt wird es ausserdem noch durch die übereinstimmende Beobachtung, dass die positiven Reaktionen mit zunehmendem Alter bedeutend häufiger werden, eine Beobachtung, die ja auch bei unseren Versuchen deutlich zu Tage trat, wie oben schon erwähnt. Jedoch ist die Zahl der von uns geimpften Säuglinge verschwindend klein und bietet nichts besonderes. Ich lasse deshalb die diagnostische Bedeutung der Hautreaktion im Säuglingsalter hier unerörtert und verweise auf die Untersuchungen Pirquets.

Was die diagnostische Bedeutung der Reaktion beim

Erwachsenen anbetrifft, so scheinen die Resultate bei Betrachtung des Gesamtergebnisses ziemlich klar zu sein: es zeigt sich, wie schon erwähnt, ein Ansteigen der positiven Reaktionen mit dem Alter und dem Grade des Suspiciums der Patienten. Im einzelnen liegen jedoch die Verhältnisse bedeutend schwieriger, was aus den folgenden Ausführungen hervorgehen wird. Beim Erwachsenen spricht man jetzt der Hautreaktion hauptsächlich eine prognostische Bedeutung zu. Man basiert hier auf der Beobachtung, dass viele scheinbar Gesunde und solche Individuen, die nur ganz minimale tuberkulöse Veränderungen aufzuweisen haben, sehr oft starke Hautreaktion geben, während andererseits bei Tuberkulösen mit progressiven Prozessen die Stärke der Reaktion abnimmt bis zum völligen Verlöschen kurz vor dem Tode. Es hätte also das Auftreten einer starken Reaktion keine allzu wesentliche praktische Bedeutung, da es ja schon durch eine einzige tuberkulöse Drüse veranlasst sein kann. Wohl aber hätte eine allmähliche Abnahme der Stärke der Reaktion eine prognostische Bedeutung, indem sie das Fortschreiten des tuberkulösen Prozesses anzeigen würde.

Gegen diesen durch Beobachtungen teilweise gerechtfertigten Standpunkt müssen aber doch Bedenken geäussert werden, da schon mehrere Fälle bekannt sind, die mit ihm zweifellos nicht in Einklang zu bringen sind. Auch wir beobachteten einen derartigen Fall:

K. W.: 8 Jahre alt. Im Wachstum sehr zurückgebliebenes, fast kachektisches Kind. Untersuchung der Lungen und des Herzens ergab keine pathologischen Veränderungen. Leber vielleicht etwas vergrössert, Milz nicht palpabel, etwas schmerzhaft. Manchmal diarrhoischer Stuhlgang. Starke Störung der Fettresorption des Darmes, die auf Verabreichung von Pankreaspräparaten gebessert wird. Trotzdem eine Vergrösserung der Mesenterialdrüsen nicht nachgewiesen werden konnte, wurde die Diagnose auf Verschluss der abführenden Lymphbahnen des Mesenteriums durch tuber-

kulöse Drüsen (Tabes meseraica) gestellt. Impfung am 20. XI. 1907 gab deutlich positive, nicht papulöse Reaktion. (Wiederimpfung war aus äusseren Gründen nicht möglich.) Patient ging dann kurze Zeit darauf unter den Erscheinungen miliarer Tuberkulose zu Grunde. Sektion am 23. XII. 1907 ergab: miliare Tuberkulose beider Lungen, der Milz, der Nieren, der weichen Hirnhäute, beider Pleuren und des Peritoneums. Verkäste Mesenterialdrüsen und vereinzelte verkäste Tuberkel der Gehirnrinde.

In diesem Falle trat also bei einem sicherlich progredienten tuberkulösen Prozess noch ein Monat vor dem Tode deutlich positive Reaktion auf. Auch in zwei anderen Fällen, die klinisch sicher als progredient angesehen werden mussten, trat trotzdem sehr starke Reaktion auf.

Andere Autoren machten teilweise gleichartige Beobachtungen. Pirquet (20) erwähnt ein Kind mit progredienter Tuberkulose, bei dem die äusserste Kachexie die Reaktion nicht auszulöschen vermochte. Stadelmann (21) berichtet von einer Patientin mit progredienter Tuberkulose und hohem remittierenden Fieber, die trotzdem positive Reaktion gab. Ausserdem erwähnt er zwei Fälle mit tuberkulöser Meningitis und fortgeschrittenen tuberkulösen Prozessen in den Lungen bei erhaltener positiver Reaktion.

Andererseits konnten wir bei einem anderen progredienten Prozess schon ca. 2 Monate vor dem Tode das Fehlen der Reaktion feststellen:

M. W.: 21 Jahre, hereditär nicht belastet. Ziemlich anämisches Mädchen, leidet an Husten, Nachtschweissen. Irgendwelche tuberkulöse Veränderungen nicht nachweissbar. Impfung am 21. I. 1908 ergibt ein vollkommen negatives Resultat. Am 13. III. 1908 kam Patientin, nachdem sie 14 Tage lang (in einem Krankenhause) unter den Erscheinungen hochgradiger Tuberkulose der Lungen und des Kehlkopfes gelegen, zum Exitus. Sektion ergab: chronische Tuberkulose beider Lungen; in der rechten Lunge eine Kaverne, die fast den ganzen Oberlappen einnimmt. Tuberkulöses Darm-

geschwür in der Nähe des Coecum, verkalkte Mesenterialdrüsen, tuberkulöse Geschwüre an beiden Stimmbändern.

Angesichts solcher sich schroff gegenüberstehenden bisherigen Beobachtungen scheint es mithin doch geboten, den prognostischen Wert des negativen Ausfalles der Reaktion bei progredienter Tuberkulose nicht zu überschätzen. Vielleicht hält man am besten nur an dem einen Satze Pirquets (22) fest (den er allerdings nur mit Bezug auf das Kindesalter aussprach): negative Reaktion tritt bei progredienter Tuberkulose regelmässig 10 Tage vor dem Tode ein. In früherer Zeit beweist aber das Auftreten positiver Reaktion nicht das Fehlen progredienter Prozesse.

Wie schwer tatsächlich ein Zusammenhang zwischen dem Grade Tuberkulose und dem Ausfall der Reaktion zu ervieren ist, beweisen besonders die Erfahrungen, die man am Erwachsenen, klinisch Gesunden gemacht hat.

Wir konnten hier irgend einen Zusammenhang des Ausfalles der Reaktion mit einer etwaigen hereditären Belastung, dem Status oder der Ätiologie der Geimpften nicht auffinden. Es traten positive und negative Reaktionen auf, ohne dass klinisch ein Unterschied der einzelnen Individuen festgestellt werden konnte. Allerdings traten von den 7 beobachteten Spätreaktionen*) 5 bei Gesunden, nur 2 bei Verdächtigen auf. Andererseits war es eigentümlich, dass die stärksten Reaktionen durchweg bei Gesunden zu Tage traten.

Die letztere Beobachtung spricht zweifellos für die prognostische Bedeutung der Reaktion im obengenannten Sinne. Da jedoch, wie oben auseinandergesetzt, auch Tuberkulöse mit progredienten Prozessen starke Reaktion geben können, ist es schwer, bei starker Reaktion und fehlenden klinischen Erscheinungen die Bedeutung der Reaktion richtig zu erkennen.

---

*) Unter Spätreaktionen werden die Reaktionen verstanden, die später als nach ca. 24 Stunden auftreten.

Die Spätreaktionen könnten als sogenannte virginelle Reaktionen aufgefasst werden [was auch A. Wolff-Eisner zugibt (23)]. Unter virgineller Reaktion soll das erste Zusammentreffen gesunder Haut mit Tuberkelbazillenderivaten verstanden werden. Andererseits ist auch die Vermutung ausgesprochen worden (zuerst von Pirquet), dass die Spätreaktion latente, abgeheilte oder in Abheilung begriffene Tuberkulose anzeige.

Gegen die letztere Ansicht spricht das seltene Auftreten der Spätreaktion auch bei Gesunden.

Die erstere Ansicht hat in der Tat viel für sich; ich will im folgenden die Beobachtungen zusammenstellen, die die Auffassung der Spätreaktion als virgineller Reaktion, d. h. als primärer tuberkulöser Erkrankung begünstigen.

Zuerst verdient hier ein Fall erwähnt zu werden, der von L. Pick beobachtet wurde (24). Von 5 histologischen Untersuchungen, die dieser Autor an excidierten Stücken der Tuberkulinhautpapeln anstellte, boten 3 nichts als einfache entzündliche Infiltration, teils in mehr diffuser Form, teils deutlich im Anschluss an Blutgefässe, Schweissdrüsen oder Haarfollikel. (cf. die weiter oben angeführten Untersuchungen von Bandler und Kreibich, Marcel Ferrand und Jules Lemaire.) Ein 4. Mal waren daneben kleine gefässlose Knötchen im subkutanen Fettgewebe anzutreffen, Knötchen mit zentralen Riesenzellen und rundzelliger oder epitheloidzelliger Peripherie und ausserdem isolierte Riesenzellen derselben Art; die Kernposition war in ihnen nicht einwandsfrei als eine peripherische zu bezeichnen. Endlich im 5. Falle waren neben diesen nämlichen kleinen Herden noch Knötchen mit vollkommen einwandsfreien Riesenzellen von Langhausschen Typus zu treffen. Diese 5. Papel stammte vom klinisch tuberkulosefreien Patienten und war eine Spätpapel. Pick konnte dann in dem benutzten, unter staatlicher Kontrolle hergestellten Tuberkulin der Firma Ruete-Enoch tote Tuberkelbazillen in Massen nachweisen. Er schliesst daraus, dass in diesem Falle die Papel eine Folge der eingebrachten

toten Tuberkelbazillen war, da die Versuche von Prudden und Hodenpyl, Gamaleia, Krombecher, Engelhardt, Sternberg und Daels zur Genüge bewiesen, dass histologisch vollkommen typische tuberkulöse Veränderungen durch tote Tuberkelbazillen bewirkt werden können. Natürlich ist das endliche Schicksal dieser durch nicht propagationsfähige Bazillen veranlassten tuberkulösen Veränderungen die sichere Heilung.

Diese Ergebnisse Picks stimmen ganz zu dem, was Klingmüller (25) für die Veränderungen an den Stellen subkutaner Tuberkulineinspritzung festgestellt hat.

Fast sämtliche Beobachter stimmen darin überein, dass bei Sekundärimpfungen oder späteren Injektionen von Tuberkulin die alten Impfstellen sich wieder lebhaft röten, wieder aufflammen. Auch bei der Konjunktivalreaktion wurde ein derartiges Aufflammen fast allgemein beobachtet. (Es wurde sogar daraus der Schluss gezogen, dass die eimalige Vornahme der Konjunktivalprobe eine etwaige spätere therapeutische Anwendung des Tuberkulins vereitele, da der Patient dann dauernd unter Konjunktivalbeschwerden leiden würde.) Auch wir beobachteten dieses Wiederaufflammen der alten Impfstellen konstant, machten aber nebenbei eine Beobachtung, die mir einiges Interesse zu bitten scheint:

Ein Impfling zog sich kurze Zeit nach der Impfung bei einer Sektion eine Infektion mit Tuberkelbazillen zu. Es entstand an einem Finger der linken Hand ein Leichentuberkel, von dem aus sich die Infektion auch auf die Kubitaldrüse des betreffenden Armes ausdehnte. Mikroskopische Untersuchung des am Finger excidierten Stückes und der exstirpierten Drüse ergab echte tuberkulöse Veränderungen. Kurz nach der Infektion wurde auch hier ein Aufflammen der zufälligerweise am Arm gelegenen Impfstellen beobachtet.

Es verhält sich also die Impfung mit Tuberkulin genau wie eine Infektion mit Tuberkelbazillen. Auch Goebel (26) erwähnte schon, dass die alten Impfstellen sich bei erneuter

Injektion mit Tuberkulin wie alte tuberkulöse Herde verhalten. Weiterhin sei als Analogon angeführt, dass M. Jules Lemaire (27) von 2 Fällen berichtete, in denen nach Injektion von Tuberkulin ein Kranker eine Reaktion auf unvollkommen verheilten tuberkulösen Drüsennarben, ein anderer eine Reaktion auf tuberkulösen Hautveränderungen bot. Also auch hier verhielten sich tuberkulöse Veränderungen wie die alten Tuberkulinimpfstellen. Auch Renschel (28) gibt das Auftreten von Hautveränderungen, die ähnlichen Charakter wie Tuberkulide haben, nach Tuberkulinimpfung zu.

Inwieweit also die Tuberkulinpapeln überhaupt und im besonderen die Spätpapeln den Charakter primärer tuberkulöser Veränderungen tragen können, ist eine Frage, die noch der weitgehendsten und ausgedehntesten Untersuchungen bedarf.

(Anmerkung: Der Ausführlichkeit halber soll noch erwähnt werden, dass bei 2 Patienten, die 2 Monate resp. 1 Jahr vor der Impfung mit Injektionen von Tuberkulin therapentisch behandelt worden waren, eine Abschwächung der Reaktion nicht beobachtet werden konnte; im Gegenteil gaben beide starke Reaktion. Auch Pirquet (29) erwähnt einen Fall, in dem durch zweimonatliche Vorbehandlung mit Tuberkulin keine Unempfindlichkeit gegen die Impfung entstanden war. Goebel (30) konnte die Antikörperbildung bei Nichttuberkulösen durch Injektion von Tuberkulin nicht anregen. Vielmehr zeigten Personen, die unter Tuberkulinbehandlung standen, oder kurze Zeit vorher gestanden hatten, eine recht undeutliche Reaktion).

Ich gehe jetzt zum letzten Teil meiner Betrachtungen über, zu den Erfahrungen, die man mit der Tuberkulinimpfung*) bei anderen Krankheiten gemacht hat.

*) Im folgenden soll unter Tuberkulinimpfung sowohl die Hautimpfung, wie die Konjunktivalprobe verstanden werden. Die beiden Reaktionen beruhen, wenn sie auch Unterschiede in der Empfindlichkeit aufweisen, doch wohl auf denselben Reaktionseigentümlichkeiten des Körpers.

Sigismund Cohn (31) stellte aus der Literatur (Kraus, Lusenberger und Russ, S. Cohn, Bourget, Fr. Levy, Blum, Stadelmann) 54 Typhusfälle zusammen, von denen 26 auf Tuberkulin positiv reagierten (48 %) Bei 8 von 11 Typhusfällen erzielte er selber positive Konjunktivalreaktionen und fand bei der Sektion keine Tuberkulose. Es ist also wohl möglich, dass durch den Typhus an und für sich eine Tuberkulinüberempfindlichkeit hervorgerufen wird. Auch bei akutem Gelenkrheumatismus beobachtete Cohn besonders häufig positive Reaktion. Lad. Detre (32) beobachtete schliesslich bei 4 Leprösen sehr starke Tuberkulinhautreaktion; er gibt allerdings die Möglichkeit einer Hospitalinfektion mit Tuberkulose zu, betont aber auch, dass Fälle bekannt sind, in denen Lepröse eine sehr starke Tuberkulinüberempfindlichkeit zeigten.

Vielleicht sind die neuesten Beobachtungen dieses Forschers (Lad. Detre) geeignet, in der Frage der weiteren Sicherstellung der Spezifität und des diagnostischen Wertes der Tuberkulinhautreaktion wichtige Aufklärungen zu bringen. Er führte nämlich Impfungen mit bovinem und humanem Tuberkelbazillenfiltrat aus und beobachtete bei den einzelnen Patienten verschiedenartige Reaktionen auf diese beiden Präparate; und zwar in der Weise, dass der eine Patient stärker auf das bovine Filtrat reagierte.

Wir glauben also die Bedeutung der Tuberkulinhautreaktion auf Grund unserer eigenen Untersuchungen und der anderer Autoren am besten in folgender Weise zusammenfassen zu können:

I. Die Tuberkulinhautreaktion ist nicht vom Widerstande der Haut in massgeblicher Weise abhängig. Sie ist auch keine durch rein chemische Reize des Tuberkulins bedingte.

II. Die Tuberkulinhautreaktion ist vielmehr ein feiner Indikator für die Tuberkulinempfindlichkeit des Körpers.

III. Sie ist aber bei der Diagnose der Tuberkulose noch nicht verwertbar.

Denn

1. ist der Zusammenhang zwischen Tuberkulinempfindlichkeit und Tuberkulose des Körpers noch nicht klargestellt.

2. Kommen nach der Impfung Hautpapeln vor, die den Charakter primärer tuberkulöser Erkrankungen tragen und deshalb unter Umständen auch bei völlig Gesunden auftreten könnten.

3. Kann auch bei anderen Krankheiten (Typhus, Lepra (?), Gelenkrheumatismus) Tuberkulinempfindlichkeit auftreten und damit eine Hautreaktion zustande kommen.

Nachtrag.

Die vorliegenden Untersuchungen waren bereits im Januar des Jahres 1908 abgeschlossen. Im nachfolgenden sei es uns gestattet, von einigen seitdem veröffentlichten Untersuchungen anderer Autoren zu berichten, soweit sie eine weitere Klärung der von uns berührten und erörterten Fragen gebracht haben.

Von weiteren Arbeiten über die Spezifität der Tuberkulinhautreaktion sind besonders Untersuchungen von P. Heim und K. John (Ofen-Pest) (33) und die weiteren Ergebnisse der Untersuchungen von Ladislaus Detre (Ofen-Pest) (34) erwähnenswert. Alle drei Autoren verfügen jetzt über eine grosse Zahl von Fällen, in denen sie Impfungen teils mit Tuberkulinhumanfiltrat (cf. oben), teils mit Bovinfiltrat ausführten und zu recht eindeutigen Ergebnissen kamen. Heim und John beobachteten die bovine Reaktion bei Erkrankungen an Knochentuberkulose in 92 % der Fälle, bei 18 Lungentuberkulosen fehlte sie. Detre sah bei visceralen und chirurgischen Fällen von Tuberkulose Erwachsener in 30—50 % der Fälle positive Bovinreaktion, bei den positiven Fällen von Lungentuberkulose 90 % Humanreaktion. Es überwiegt also ganz offensichtlich bei den Fällen visceraler und

chirurgischer Tuberkulose die Bovinreaktion, bei den Fällen von Lungentuberkulose die Humanreaktion, ein Resultat, das unzweideutig für den specifischen Charakter der Tuberkulinhautreaktion überhaupt, der Bovin- und Humanreaktion im speziellen spricht.

Auf anderem Wege ging Wildholz-Bern (35) vor, um über die Spezifität der Pirquetschen Reaktion Gewissheit zu erlangen. Er führte die kutane Tuberkulinprobe an 20 gesunden Kaninchen mit negativem Erfolge aus. Nachdem er aber diese Tiere von den Harnwegen aus mit Tuberkulose, bezw. Perlsucht infiziert hatte, reagierten sie 6 bis 8 Wochen später kutan*) alle positiv auf Tuberkulin.

Im Wesentlichen ist die Pirquetsche Reaktion jetzt von der überwiegenden Mehrzahl der Forscher, die sich des näheren mit ihr beschäftigt, wenn auch nicht als theoretisch vollkommen erklärt und in jedem einzelnen Falle für Tuberkulose beweisend, so doch als ein sehr brauchbares und für die Zukunft vielversprechendes Hülfsmittel bei der Diagnose der Tuberkulose, besonders im Kindesalter, anerkannt.**) Das ist eine Erscheinung, die uns nach dem im vorhergehenden Gesagten nicht wundern kann: in den Fällen, in denen ein gewisser, auf Grund von Theorien angenommener Zusammenhang zwischen Tuberkulinempfindlichkeit und Tuberkulose tatsächlich besteht, ist die Reaktion brauchbar; in den Fällen, in denen dieser Zusammenhang fehlt oder ein anderer vorhanden ist, versagt sie.

Vielleicht tragen die seit einiger Zeit auftauchenden Bestrebungen, die Zahl der positiv reagierenden durch die Wahl anderer Tuberkulinverdünnungen resp. Präparate***)

*) Ebenso auch konjunktival.

**) Bing-Berlin, Comby, Brückner, Kasper, H. Ziesché-Breslau, Morgenroth, L. Tinkelstein, O. Grüner-Wien, A. Schultz und R. Videky (Ofen-Pest), F. Siegert-Köln, Ganghofer-Prag, Schlossmann, P. Modonikow, Predteczensky.

***) Leber und Steinharter: Versuche mit entfettetem Alttuberkulin (36). F. Ditthorn und W. Schultz, Charlottenburg: Versuche mit Eisenfällungsprodukten von Tuberkelbazillensubstanzen (37). A. Erlandsen-Kopenhagen: Versuche mit 1% Alttuberkulin (38).

herabzumindern, dazu bei, den Wert der Reaktion zu erhöhen und im besonderen auch für die Diagnose beim Erwachsenen zu sichern. Bis jetzt gestatten diese Versuche noch kein abschliessendes Urteil.

Was die Erklärung der Tuberkulinhautreaktion anbetrifft, so sind von besonderem Interesse die Mitteilungen Moros (39), der eine starke Beeinflussung des Ausfalles der Reaktion von seiten des Nervensystems beobachtet und experimentell erforscht hat.

Zwar beziehen diese Mitteilungen sich auf die von ihm angegebene perkutane Methode der Tuberkulinreaktion (Salbenreaktion), jedoch nimmt er auf Grund seiner Beobachtungen an, dass das, was von der perkutanen Reaktion in prinzipieller Hinsicht gilt, auch für die kutane Impfung Geltung hat.

Seiner Meinung nach darf man nicht vergessen, dass die Notwendigkeit einer Intervention von Antikörpern an der Tuberkulinreaktion bisher nicht bewiesen ist. Vielmehr stelle diese Auffassung nur eine Hilfshypothese vor, die dazu dienen soll, den spezifischen Charakter der Tuberkulinreaktion zu erklären. Nach den Resultaten seiner diesbezüglichen Versuche dagegen besteht bei tuberkulös infizierten Individuen eine spezifische (d. Tuberkulose eigentümliche) Reizbarkeit des Nervensystems gegenüber dem Tuberkulin, sozusagen „eine spezifische nervöse Allergie".

F. Hamburger-Wien (40) fasst die positive Tuberkulinreaktion als den Indikator einer relativen Tuberkuloseimmunität gegen kleine Dosen auf. Sie ist seiner Auffassung nach der Ausdruck der allergischen Reaktion, die bei grossen Bazillenmengen als Überempfindlichkeit erscheint. Immunität und Überempfindlichkeit sind demnach verschiedene Enddeffekte der allergischen Reaktion. Bei der grossen Mehrzahl der Menschen erfolgt eine Ausheilung mit einer gewissen Immunität, die sich in der Tuberkulinallergie, d. h. der Reaktionsfähigkeit auf Tuberkulin ausspricht.

Zum Schluss seien noch die Arbeiten B. Schicks (41) erwähnt, der die Kutanreaktion mit einem ähnlichen Präparat wie wir, und zwar mit einer in Vakuum bei 30° auf den 10. Teil eingeengten Diphtherietoxinlösung ausgeführt hat. Seine Versuche zeigten, dass die vorher positive Reaktion ausbleibt, wenn er das Diphtherietoxin durch sein Antitoxin in vitro paralysiert. Die Reaktion bleibt gleichfalls aus, wenn er 24 Stunden vor der Impfung 1500—3000 Antitoxineinheiten injiziert. Zwar fand er weiterhin, dass die Reaktion keine rein allergische ist, da bei grösserer Toxizität der Lösung auch bei Gesunden eine primäre toxische Reaktion zustande kommt, immerhin bewirkt aber die Allergie einen Ausschlag im Sinne einer Intensitätszunahme. Die Reaktion muss also, wie wir schon auf Grund unserer wenigen diesbezüglichen Versuche angenommen hatten, doch als spezifisch angesehen werden und zwar in dem Zinne, dass sie als der Masstab der individuellen Disposition zur Erkrankung an Diphtherie gelten muss. Praktisch verwertbar ist damit die Reaktion freilich nicht.

Zusammenfassung.

Die weiteren Ergebnisse der Versuche mit der kutanen Tuberkulinprobe stellen sich heute demnach in folgender Weise dar: die Reaktion muss als sicher spezifisch gelten, wenn auch nicht für Tuberkulose des Körpers, so doch für Tuberkulinempfindlichkeit desselben. Trotzdem deshalb in vielen Fällen ihr Ausfall die Möglichkeit geben wird, diagnostische Schlüsse auf Tuberkulose zu ziehen, werden nach den bisher mit ihr am Krankenbett gemachten Erfahrungen in fast ebenso viel Fällen diagnostische Fehlschlüsse nicht zu vermeiden sein.

Um die Probe praktisch verwertbar zu machen, bedarf es noch ausgedehnter Untersuchungen, die insbesondere über ein reiches Sektionsmaterial verfügen.

Herrn Professor Ad. Schmidt sage ich meinen besten Dank für die Anregung zu vorliegender Arbeit und für das grosse Interesse und die reiche Förderung, die er mir bei Ausführung der Versuche und bei der Beschaffung der Literatur hat zuteil werden lassen.

Herrn Dr. Liefman (damals am hiesigen hygien. Institut) bin ich zu Dank verpflichtet für die Herstellung der Extrakte aus Smegma- und Diphtheriebazillen. Desgleichen Herrn Professor Stoeltzner für die Überlassung des Krankenmateriales seiner Poliklinik zu meinen Versuchen.

Literatur.

(Literatur berücksichtigt bis zum 1. Januar 1909.)

1. Mediz. Klinik 1907 Nr. 40.
2. Münchener mediz. Wochenschrift 1908 Nr. 8.
3. Presse médicale 1907 Nr. 75.
4. Mediz. Klinik 1907 Nr. 40.
5. Wiener klinische Wochenschrift 1907 Nr. 38.
6. Deutsche med. Wochenschrift 1908 Nr. 5.
7. Presse médicale 1907 Nr. 89.
8. Wiener klinische Wochenschrift 1907 Nr. 38.
9. Münchener mediz. Wochenschrift 1907 Nr. 26 (Münchener Gesellschaft für Kinderheilkunde).
10. Med. Klinik 1907 Nr. 40.
11. Presse Médicale 1907 Nr. 78.
12. Deutsche mediz. Wochenschrift 1907 Nr. 40.
13. Beiträge zur Tuberkulose der Haut. (Archiv für Dermatologie und Syphilidologie 1904 Bd. 69.)
14. Zur Kenntnis des Erythema induratum. (Archiv für Dermatologie und Syphilidologie 1907 Bd. 76.)
15. Münchener med. Wochenschrift 1908 Nr. 7.
16. Klinische Studien über Vakzination und vakzinale Allergie (Deuticke).
17. Münchener med. Wochenschrift 1908 Nr. 4. (Verein für innere Medizin zu Berlin.)
18. Deutsche med. Wochenschrift 1907 Nr. 49.

19/20. Wiener klinische Wochenschrift 1907 Nr. 38.

21. Deutsche mediz. Wochenschrift 1908 Nr. 6.
22. Wiener klinische Wochenschrift 1907 Nr. 38.
23. Deutsche med. Wochenschrift 1908 Nr. 5.

24. Deutsche med. Wochenschrift 1908 Nr. 8.
25. (s. 13.)
26. Münchener mediz. Wochenschrift 1908 Nr. 4.
27. Presse médicale 1907 Nr. 89.
28. Wiener klinische Wochenschrift 1907 Nr. 38.

30. Münchener med. Wochenschrift 1908 Nr. 4.
31. Deutsche med. Wochenschrift 1908 Nr. 8. (Verein für innere Medizin in Berlin.)
32. Wiener klinische Wochenschrift 1908 Nr. 6.
33. Wiener klinische Wochenschrift 1908 Nr. 8.
34. Wiener klinische Wochenschrift 1908 Nr. 41.
35. Berliner klinische Wochenschrift 1908 Nr. 11.
36. Münchener mediz. Wochenschrift 1908 Nr. 25.
37. Deutsche medizinische Wochenschrift Nr. 27.
38. Berliner klinische Wochenschrift Nr. 38.
39. Münchener mediz. Wochenschrift 1908 Nr. 39.
40. Wiener klinische Wochenschrift 1908 Nr. 29.
41. Münchener mediz. Wochenschrift 1908 Nr. 10.

Lebenslauf.

Ich, Hans Haserodt, wurde am 11. Dezember 1884 zu Gross-Wanzleben als Sohn des Amtsgerichtsrats Berthold Haserodt geboren.

Meine Vorbildung erhielt ich auf dem Stadtgymnasium zu Halle a. S. Diese Anstalt verliess ich Michaelis 1903 mit dem Zeugnis der Reife, um Medizin zu studieren.

Meine beiden ersten Semester verbrachte ich in München; ging dann auf ein Semester nach Greifswald und kehrte darauf nach Halle zurück, wo ich am Ende des 5. Semesters die ärztliche Vorprüfung bestand (16. März 1906). Meine klinischen Semester verbrachte ich in München (1) und Halle (4), woselbst ich auch am Ende des 10. Semesters die ärztliche Prüfung antrat und im Dezember 1908 bestand. Während des praktischen Jahres arbeitete ich am hygienischen Institut in Halle a. S. und auf der internen Abteilung des Krankenhauses rechts der Isar in München. Während dieser Zeit bestand ich das Fakultäts-Examen (10. Februar 1909). Am Ende des praktischen Jahres erhielt ich die Approbation als Arzt (1. Januar 1910).

Während meiner Studienzeit hörte ich die Vorlesungen folgender Herren Professoren und Dozenten:

in München:

v. Angerer, v. Baeyer, Cremer, Goebel, Hahn, Klaussner, May, Muncker, Friedrich Müller, Neumayer, Röntgen, Rückert, v. Tappeiner;

in Greifswald:

Bleibtreu, Bonnet, Müller;

in Halle:

Anton, Bernstein, v. Bramann, Dorn, Eberth, Eisler, Fraenkel, Frese, Fromme, Gebhardt, Haasler, Harnack, v. Mering, Mohr, Oberst, Roux, Schmidt-Rimpler, Adolf Schmidt, Schulz, Schwartze, Stieda, Stoeltzner, Tomaszewski, Veit.